Maja Hempel

Silver-Russell-Syndrom

Maja Hempel

Steckbrief

Das Silver-Russell-Syndrom ist durch einen pränatal beginnenden und postnatal anhaltenden asymmetrischen Kleinwuchs mit niedriger Köperlänge und niedrigem Körpergewicht und normal großem Kopfumfang, charakteristischen Gesichtsmerkmalen und Fütterungsstörung/Gedeihstörung gekennzeichnet. Die Erkrankungsursache ist heterogen und involviert Regionen auf den Chromosomen 11 und 7.

Aktuelles

- Die Diagnosestellung ist aufgrund ihrer therapeutischen Relevanz essenziell.

Synonyme

- Silver-Russell syndrome, SRS
- Russell-Silver syndrome, RSS

Keywords

- Silver-Russel-Syndrom
- SRS
- asymmetrischer Kleinwuchs
- relative Makrozephalie
- small for gestational age

Definition

Das Silver-Russell-Syndrom ist ein heterogenes asymmetrisches Kleinwuchssyndrom, das pränatal beginnend bei der Geburt durch ein niedriges Geburtsgewicht und geringe Körperlänge bei normal großem Kopfumfang manifest wird, ohne dass im weiteren Verlauf ein Aufholwachstum stattfindet. Neben Fütterungsstörungen/Gedeihstörungen liegen typische faziale Dysmorphien vor, Asymmetrien der Extremitäten können sich entwickeln. In Abhängigkeit vom Genotyp kann eine globale Entwicklungsstörung vorliegen.

Epidemiologie

Häufigkeit

- 1:20000–1:100000

Altersgipfel

- angeboren

- Diagnose zumeist im Säuglings- oder Kleinkindalter
- wahrscheinlich unterdiagnostiziert

Geschlechtsverteilung

- ausgeglichen

Prädisponierende Faktoren

- elterliche Chromosomenaberrationen das Chromosom 11 oder 7 betreffend
- pathogene Varianten in den SRS-assoziierten Genen bei einem Elternteil

Ätiologie und Pathogenese

- Verlust der Expression des väterlichen Gens *IGF2* durch
  - Hypomethylierung des „imprinting center“ 1 in der Chromosomenregion 11p15.5 (30–60%)
  - maternale UPD11 im Mosaik
  - Mikroduplikation der maternalen Chromosomenregion 11q15.5
- Verlust der väterlich exprimierten Gene in 7q32 durch
  - maternale UPD7 (10%)
  - Chromosomenaberrationen die Region 7q32 betreffend
- pathogene Varianten in den Genen *CDKN1C*, *IGF2*, *PLAG1* oder *HMGA2*

Klassifikation und Risikostratifizierung

- SRS durch Methylierungsdefekte in 11p15.5: ausgeprägterer Kleinwuchs, skelettale Auffälligkeiten, schlechteres Ansprechen auf Wachstumshormone
- SRS durch Methylierungsdefekte in 7q32: ausgeprägtere neurokognitive Entwicklungsstörung, besseres Ansprechen auf Wachstumshormone

Symptomatik

- pränatal/neonatal: Geburtsgewicht und/oder -länge <–2,0 SDS (SGA = Small for Gestational Age, SDS = Standard Deviation Score), Fütterungsprobleme
- Säuglingsalter/Kleinkindalter: Fütterungsstörung/Appetitlosigkeit, Erbrechen, Gedeihstörung, Gewicht und/oder Körperlänge <–2,0 SDS, Kopfumfang meist perzentilengerecht, wiederholte Hypoglykämien, gastroösophagealer Reflux, vermehrtes Schwitzen, Asymmetrie der Extremitäten/verschiedener Köperregionen, kurze Finger, gebogener 5. Finger (Klinodaktylie), Hypospadie, Kryptorchismus, Nierenfehlbildungen, faziale Dysmorphie mit dreieckigem Gesicht, Mikrognathie, kleine Zähne, hohe Stimme
- im Verlauf: Kleinwuchs, niedriger BMI (Body-Mass-Index), Risiko für Hypoglykämie, charakteristisches Gesicht, hohe Stimme, Skoliosis, zumeist milde psychomotorische und kognitive Entwicklungsstörung

> **Merke:**
>
> Das Vorliegen einer Mikrozephalie macht die Diagnose eines Silver-Russell-Syndroms unwahrscheinlich.

Diagnostik

Diagnostisches Vorgehen

- Die Diagnose Silver-Russell-Syndrom stützt sich auf das klinische NH-CSS (Netchine-Harbison Clinical Scoring System) und die molekulargenetischen Befunde (Abb. 461.1, Tab. 461.1).

- Letztere kann die klinische Diagnose nur bei etwa 60% der Betroffenen sichern, sodass bei unauffälligen genetischen Befunden und bei erfüllten NH-CSS-Kriterien die Diagnose klinisch gestellt wird.

Tab. 461.1 Diagnostische Kriterien für die klinische Diagnose Silver-Russell-Syndrom entsprechend dem NH-CSS („Netchine-Harbison clinical scoring system“).

diagnostisches Kriterium	Punkte
„small for gestational age“ (SGA): Geburtsgewicht und/oder Geburtslänge <–2,0 SDS	1
Gedeihstörung und/oder Kleinwuchs: Gewicht/Körperlänge <–2,0 SDS im Alter von 24 Monaten	1
vorgewölbte/prominente Stirn (im Profil wölbt sich die Stirn vor) im Alter 1–3 Jahre	1
Körperasymmetrie, die Extremitäten oder andere Körperpartien betreffend	1
Fütterungsprobleme oder BMI <2,0 SDS mit 24 Monaten oder Notwendigkeit der Sondenernährung/ Appetitanreger	1
klinische Diagnose Silver-Russell-Syndrom	**≥4**

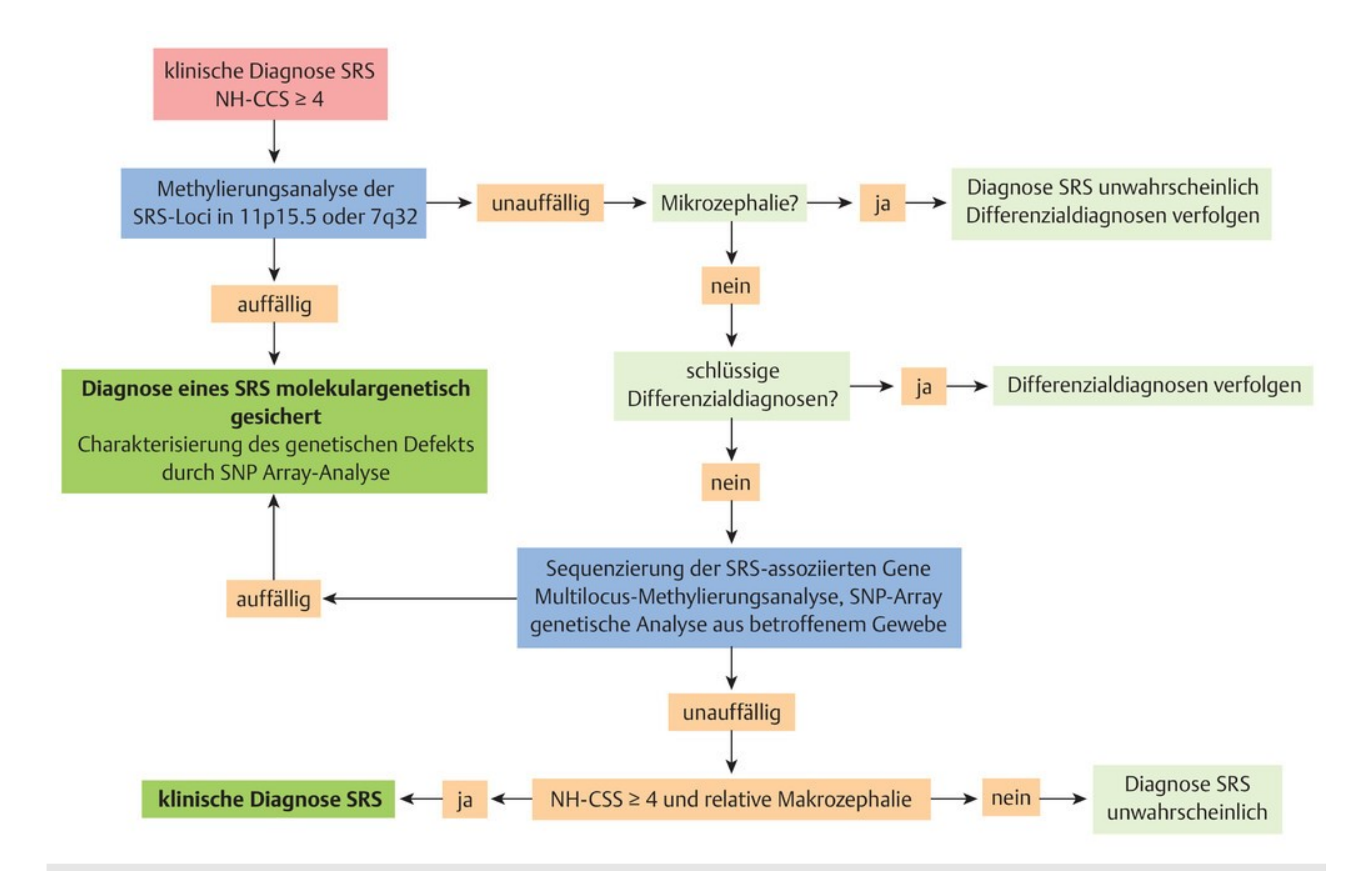


Abb. 461.1 Diagnostisches Vorgehen bei klinischem Verdacht auf Silver-Russell-Syndrom.

Anamnese

- Schwangerschaft: intrauterine Wachstumsretardierung
- Geburt, Geburtsmaße, Adaptation
- Fütterungsschwierigkeiten (Nasensonde?), Erbrechen, Appetit, Gedeihen, Wachstum
- Entwicklung

Körperliche Untersuchung

- aktuelle Maße, faziale Dysmorphie, Stimmlage, Zahnstatus, Skelettanomalien, Skoliose, Asymmetrie von Extremitäten/Körperpartien, Genitalauffälligkeiten, vorzeitige Pubertät
- Entwicklungsstand, neuropädiatrische Untersuchung

Labor

- Hormonstatus, insbesondere Wachstumshormone
- Blutzuckerspiegel monitoren

Genetische Analysen

Chromosomenanalyse

- mind. 1,2ml Vollblut in Li-Heparin oder Na-Heparin

- Chromosomenanalyse an kultivierten Lymphozyten
- Dauer ca. 3d
- zumeist mit unauffälligem Befund

Molekulargenetische Untersuchung

- mind. 2ml EDTA-Blut (EDTA = ethylene diamine tetraacetic acid, Ethylendiamintetraessigsäure)
- methylierungssensitive MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) zur Methylierungsanalyse der SRS-Loci in 1p15.5 und 7q32
- CGH/SNP-Array-Analyse (CGH = Comparative genomic Hybridization, SNP = Single Nucleotide Polymorphism) zur Detektion von „copy number variations" in den SRS-Loci
- ggf. Sequenzierung der „imprinting center"
- ggf. Sequenzierung der mit SRS-assoziierten Gene

Bildgebende Diagnostik

Sonografie

- Abdomen-/Nierensonografie: Fehlbildungen
- ggf. Sonografie der inneren Genitalien (Vaginalatresie, Kryptorchismus)

Echokardiografie

- ggf. bei V.a. Fehlbildungen

Röntgen

- ggf. bei Skoliose, V.a. Fehlbildungen

Instrumentelle Diagnostik

EKG

- ggf. bei Symptomen

Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD)

- ggf. bei V.a. gastroösophagealen Reflux

24-Stunden-pH-Metrie

- ggf. bei V.a. gastroösophagealen Reflux

Differenzialdiagnosen

- s. Tab. 461.2

Tab. 461.2 Differenzialdiagnosen des Silver-Russell-Syndroms.

Differenzialdiagnose (absteigend sortiert nach klinischer Relevanz)	Häufigkeit der Differenzialdiagnose im Hinblick auf das Krankheitsbild (häufig, gelegentlich, selten)	wesentliche diagnostisch richtungsweisende Anamnese, Untersuchung und/ oder Befunde	Sicherung der Diagnose
Temple-Syndrom	gelegentlich	deutliche Entwicklungsstörung, Übergewicht	Nachweis des Methylierungsdefekts in 14q32
fetales Alkoholsyndrom	gelegentlich	Mikrozephalie, charakteristisches Gesicht, Anamnese	Anamnese, Ausschlussdiagnose
3M-Syndrom	selten	skelettale Anomalien, keine Fütterungsstörung	pathogene Variante in *CCD8*, *CUL7* oder *OBSL1*
IMAGe-Syndrom	selten	adrenale Insuffizienz, Skelettfehlbildungen	pathogene Variante in *CDKN1C*

Differenzialdiagnose (absteigend sortiert nach klinischer Relevanz)	Häufigkeit der Differenzialdiagnose im Hinblick auf das Krankheitsbild (häufig, gelegentlich, selten)	wesentliche diagnostisch richtungsweisende Anamnese, Untersuchung und/ oder Befunde	Sicherung der Diagnose
IGF1-Resistenz	selten	Mikrozephalie	pathogene Variante in *IGF1R*

Therapie

Therapeutisches Vorgehen

- Eine ursächliche Therapie des SRS steht nicht zur Verfügung.
- Die Behandlung ist symptombezogen und beinhaltet insbesondere die Wachstumshormongaben, die einen positiven Einfluss nicht nur auf das Wachstum, sondern auch auf die Entwicklung der Patienten hat.

Allgemeine Maßnahmen

- Behandlung der Ernährungsstörung durch spezielle Sauger, orofaziale Regulationstherapie, Sondenernährung, hoch kalorische Ernährung
- Förderung durch Physiotherapie, Logopädie, Ergotherapie
- Meiden von Fastenperioden, Sicherstellung ausreichender Kalorienzufuhr bei Krankheit, körperlicher Belastung
- Meiden von operativen Eingriffen, soweit möglich, bei Hypoglykämie- und Hypothermieneigung, schlechter Wundheilung

Konservative Therapie

- Behandlung der Hypoglykämie durch Vermeiden von Fastenperioden, ggf. Gabe von komplexen Kohlenhydraten
- Behandlung des gastroösophagealen Refluxes durch Hochlagern, angedickte Nahrung
- Ausgleich der ggf. vorliegenden Beinlängendifferenz

Pharmakotherapie

- Protonionenhemmer bei GÖ-Reflux
- appetitanregende Medikamente, z.B. Cypropheptadine
- Wachstumshormone, auch wenn kein Wachstumshormonmangel vorliegt

Interventionelle Therapie

- Anlage eines Stomas
- ggf. Anlage eines PEG

Operative Therapie

- ggf. Ausgleich einer Beinlängendifferenz durch Distraktion
- ggf. Korrektur der Skoliose
- ggf. Behandlung eines Kryptorchismus/einer Vaginalatresie

Nachsorge

- Monitoren von Gewicht- und Körperlängenwachstum, Asymmetrie von unteren und oberen Extremitäten
- Monitoren der Ketone im Urin als Marker für drohende Hypoglykämie im Säuglings- und Kleinkindalter, bei Erkrankung, Fasten, hohem Energiebedarf
- frühe und regelmäßige Anbindung an die pädiatrische Endokrinologie zur Behandlung

mit Wachstumshormonen, Monitoren der Pubertätsentwicklung

- neuropädiatrisches Monitoring

Verlauf und Prognose

- kaum lebenszeiteinschränkend
- bei adäquater Behandlung Erreichen perzentilengerechter Körpermaße

Besonderheiten bei bestimmten Personengruppen

Besonderheiten bei Kindern und Jugendlichen

- frühes und schnelles Einsetzen der Pubertät möglich → kann zum vorzeitigen Verschluss der Wachstumsfugen führen; daher engmaschiges kinderendokrinologisches Monitoring notwendig

Literatur

Literatur zur weiteren Vertiefung

- [1] Azzi S, Salem J, Thibaud N et al. A prospective study validating a clinical scoring syste m and demonstrating phenotypical-genotypical correlations in Silver-Russell syndrome. AJ Med Genet 2015; 52: 446–453
- [2] Saal HM, Harbison MD, Netchine I. Silver-Russell Syndrome. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA et al., Hrsg. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington; 2002
- [3] Wakeling E, Brioude F, Lokulo-Sodipe O et al. Diagnosis and management of Silver-Ru ssell syndrome: first international consensus statement. Nat Rev Endocrinol 2017; 13: 1 05–124

Quelle:

Hempel M. Silver-Russell-Syndrom. In: Kerbl R, Reiter K, Wessel L, Hrsg. Referenz Pädiatrie. Version 1.0. Stuttgart: Thieme; 2024.

Shortlink: https://eref.thieme.de/121WEH8S